



**University of  
Zurich<sup>UZH</sup>**

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2014

---

## **CME. Systemische Glukokortikoid-Therapie: Diagnose, Prophylaxe und Behandlung unerwünschter Arzneimittelwirkungen**

Ritter, Alexander ; Burow, Annika ; Vallelian, Florence ; Schaer, Dominik

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001747>

Other titles: Systemic glucocorticoids: diagnosis, prophylaxis and treatment of side effects

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-102122>

Journal Article

Originally published at:

Ritter, Alexander; Burow, Annika; Vallelian, Florence; Schaer, Dominik (2014). CME. Systemische Glukokortikoid-Therapie: Diagnose, Prophylaxe und Behandlung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Praxis, 103(17):987-998.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001747>

## **Systemische Glucocorticoidtherapie: Diagnose, Prophylaxe und Behandlung unerwünschter Arzneimittelwirkungen**

### **Systemic Glucocorticoids: Diagnosis, Prophylaxis and Treatment of Side Effects**



**Abbildung:** Traumatische subkapitale Femurhalsfraktur bei osteoporotisch veränderter Knochenstruktur (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Alkadhi, Radiologie USZ).

#### **Im Artikel verwendete Abkürzungen:**

ACE-Hemmer = Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer

ACTH = Adrenocorticotropes Hormon

BMD = Bone Mineral Density, Knochendichte

DXA = Duale Röntgenabsorptiometrie

GC = Glucocorticoid/e

HHNR-Achse = Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

PCP = Pneumocystis jirovecii Pneumonie

UAW = Unerwünschte Arzneimittelwirkung/en

TB = Tuberkulose

TNF = Tumornekrosefaktor

## 1. Einleitung

Glucocorticoide (GC) werden seit Jahrzehnten bei diversen Krankheitsbildern, vor allem bei der Behandlung von Entzündungszuständen, Autoimmunkrankheiten und bei malignen Erkrankungen, eingesetzt.

Die Nebenwirkungen werden von einer Vielzahl von Faktoren bestimmt. Neben dem Applikationsweg sind in erster Linie die Behandlungsdauer, die Dosis und die Tageszeit der Verabreichung zu nennen. Zudem sind die pharmakologischen Eigenschaften des eingesetzten GC-Präparates [1] und Interaktionen mit anderen Medikamenten (einige wichtige Beispiele s. Tabelle 3) zu beachten [2].

Wegen der klinischen Bedeutsamkeit sind solide Kenntnisse über die Nebenwirkungen, sowie deren Prophylaxe und Therapie unabdingbar. Die entsprechende Aufklärung des Patienten kann eine Voraussetzung für den Erfolg einer Therapie sein, weil nicht selten die Angst vor Nebenwirkungen zu einer Malcompliance führt. Andererseits kann das Missachten der potentiellen langfristigen Komplikationen einer zu hoch dosierten und/oder zu lange dauernden GC-Therapie zu einer Morbidität führen, welche unter Umständen jene der zu behandelnden Grunderkrankung bei weitem übertrifft.

## 2. Kurzer Hintergrund: Physiologie und Pharmakologie

Natürliche und synthetische GC haben eine identische Molekülgrundstruktur. Das ubiquitäre Vorkommen von GC-Rezeptoren im menschlichen Organismus erklärt die vielfältige Wirkung des Hormons und seiner Derivate. Nach Bindung von GC modulieren die "aktivierten" Rezeptoren die Transkription bestimmter Gene und wirken über diesen Mechanismus erst mit einer zeitlichen Verzögerung [3]. Es gibt aber auch schnelle nicht-genomische Wirkungen, welche vor allem bei hohen pharmakologischen GC-Dosierungen klinisch relevant sind [4]. Die Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse geschieht über einen Feedbackmechanismus auf die vorgeschalteten Instanzen. Der physiologische Cortisolspiegel folgt einer zirkadianen Rhythmik mit einem Anstieg in den Morgenstunden und einem höchsten Spiegel nach dem Aufstehen [3].

## 3. Übersicht: wichtige systemische Nebenwirkungen

Die Wahrscheinlichkeit, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) entstehen, steigt in der Regel mit der Dosis und der Therapiedauer. Für viele UAW gibt es diesbezüglich keinen klaren Schwellenwert [5, 6]. GC, die in der Regel zur Dauertherapie eingesetzt werden (Prednison, Prednisolon), haben keine wesentliche mineralocorticoide Wirkung. Einen Überblick über die wichtigsten UAW bietet Tabelle 1. Einzelne Punkte werden kurz ergänzend erläutert. Auf die Nebenwirkungen Osteoporose, Infektionen und den Steroid-induzierten Diabetes wird gesondert eingegangen, da sich hier besondere Aspekte für das Therapiemonitoring und die Behandlung ergeben.

---

**Tabelle 1: Wichtige systemische Nebenwirkungen**

---

### ***Knochen und Entwicklung:***

Osteopenie und Osteoporose, Osteonekrose, vermehrt Wirbelkörperfrakturen (auch unabhängig von Osteopenie oder Osteoporose, Osteonekrose), Wachstumsminde- rung bei Kindern, intrauterine Wachstumsretardierung, leicht erhöhtes Risiko für Gaumenspalte

### ***Infektionen:***

erhöhtes Risiko für typische und opportunistische Infektionen (virale, bakterielle und Pilzinfektionen)

### ***Cushingoides Aussehen und Gewichtszunahme:***

Umverteilung des Körperfettes (vermehrt Stammfett, Büffelnacken, Vollmondgesicht), Appetitsteigerung, Gewichtszunahme

### ***Haut und Weichteilgewebe:***

atrophische Veränderungen, verzögerte Wundheilung, Striae, Purpura, Hypertrichosis, Alopezie, Akne

### ***Muskeln:***

Myopathie, erhöhtes Risiko für critical illness Myopathie

### ***Herz-Kreislauf:***

Hypertonie, Vorhofflimmern, -flattern, Atherosklerose, Störungen des Lipidstoffwechsels

### ***Niere:***

Volumenretention, Hypokaliämie, Hybernatriämie, Calcium- und Phosphatverlust

### ***Gastrointestinaltrakt:***

Gastritis, Ulkusbildung, gastrointestinale Blutung, Steatosis hepatis, erhöhtes Risiko von Perforationen

### ***Zentrales Nervensystem:***

emotionale Instabilität, Euphorie, Dysphorie, Manie, Depression, Insomnie, Psychose, Delir, kognitive Beeinträchtigung v.a. bei Älteren, Akathisie, Pseudotumor cerebri

### ***Auge:***

Katarakt (posterior subkapsulär), erhöhter intraokulärer Druck/Glaukom, zentrale seröse Chorioretinopathie

### ***Blut:***

Leukozytose (v.a. Neutrophilie), relative Lymphopenie, Eosinopenie, Thromboembolien

### ***Endokrinum und Urogenitalsystem:***

Hyperglykämie, Diabetes mellitus, Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-

---

Insuffizienz, Unregelmässigkeiten der Menstruation, Amenorrhoe, Reduktion der Fertilität bei Mann und Frau

### **Allergisch:**

Typ IV-Hypersensitivitätsreaktion

---

*Cushingoides Aussehen, Gewichtszunahme:* Das cushingoides Aussehen ist für die Patienten oft besonders störend. Es kann bereits in den ersten Behandlungsmonaten auftreten, die Wahrscheinlichkeit dafür steigt mit der Behandlungsdauer. Da eine weitgehend lineare Dosisbeziehung besteht, existiert keine definierbare Cushing-Schwelle. Über einer Dosis von 5 mg Prednison kommt es bei den meisten Patienten zu einer signifikanten Gewichtszunahme [1, 6].

*Muskel:* Die Myopathie betrifft vor allem die proximale Muskulatur [1]. Es findet sich keine CK-Erhöhung. Bei neuro-muskulären Grunderkrankungen (z.B. Myasthenia gravis oder Myositis) kann es sehr schwierig sein ein Rezidiv, respektive eine ungenügende Therapie der Grunderkrankung, von einer GC-Myopathie zu unterscheiden.

*Herz-Kreislauf:* Hypertonie ist eine typische Nebenwirkung. Bei der Behandlung mit supraphysiologischen Dosen und langer Therapiedauer besteht ein erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz, Atherosklerose, Myokardinfarkt und Schlaganfall [7]. Das Vorliegen eines iatrogenen Cushing Syndroms ist ein Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [1]. Es gibt Studiendaten, die darauf hinweisen, dass Vorhofflimmern und -flattern während eines GC-Gebrauchs gehäuft vorkommen [8], eine besondere Gefahr für Arrhythmien besteht bei hochdosierter Therapie (z.B. im Rahmen einer Pulstherapie). Die Volumenretention ist ebenfalls dosisabhängig. Es können Elektrolytstörungen, insbesondere eine Hypokaliämie, entstehen [1].

*Magen:* Bezüglich Gastritis, Ulkusbildung und gastrointestinaler Blutung besteht wahrscheinlich nur ein leicht erhöhtes Risiko wenn GC alleine gegeben werden. Das Risiko ist geringer als bei einer alleinigen NSAR-Gabe, steigt aber bei der Kombination von GC und NSAR deutlich an [1, 9, 10]. Eine Prophylaxe wird bei Kombination mit NSAR, einschliesslich Aspirin, empfohlen, oder bei alleiniger hochdosierter GC-Therapie.

*Psyche:* Initial induzieren GC nicht selten eine Euphorie bis hin zu einer Manie [11], bei langer Therapie eher eine depressive Verstimmung [12]. Zu Psychosen kommt es bei anfälligen Patienten in der Regel nur bei einer Therapie mit Prednison von mehr als 20 mg/d über eine längere Zeit, meist zeigt sich ein gutes Ansprechen auf Neuroleptika. Insbesondere wenn die Dosis nicht nur am Morgen verabreicht wird treten Schlafstörungen auf [1].

*Auge:* GC können bei längerer Applikation dosisabhängig eine posteriore subkapsuläre Katarakt induzieren. Es gibt dabei keine sichere Minimaldosis [13]. Die Katarakt entwickelt sich langsam und i.d.R. beidseits. Das Glaukom ist seltener als die Kataraktbildung und tritt häufiger bei einer lokalen Behandlung auf. Es besteht auch hier eine Dosisabhängigkeit. In der Regel ist der erhöhte Augendruck medikamentös beherrschbar [5, 14]. Die zentrale seröse Chorioretinopathie ist eine sehr seltene Nebenwirkung [1], welche zu deutlichen

Visuseinschränkungen führen kann. Glücklicherweise sind die Veränderungen nach Absetzen der GC meist reversibel.

*Blutbild:* Die Neutrophilie kommt vor allem durch Mobilisation der am Endothel angehafteten Granulozyten zustande [1]. GC stellen wahrscheinlich einen Risikofaktor für Thrombembolien dar [15].

*Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Insuffizienz:* Bei Patienten mit chronischen systemischen Entzündungskrankheiten ist die Nebenniereninsuffizienz beim Absetzen der Therapie eine relativ häufige Komplikation. Die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens hängt von der Therapiedauer und GC-Dosierung ab [16]. Es ist daher wichtig die Risikopatienten zu identifizieren (s. Tabelle 2). In manchen Zentren werden den Patienten Notfallausweise ausgehändigt, auf denen Präparatname und Dosierung aufgeführt sind. Bedeutsam ist, dass Risikopatienten über die mögliche Notwendigkeit einer "Stressdosis" bei akuten Erkrankungen aufgeklärt sind. Falls ein sofortiger Stopp einer GC-Therapie erwogen wird, oder wenn ein Taperingversuch misslingt, kann ein low-dose ACTH-Test zur funktionellen Evaluation der HHNNR-Achse durchgeführt werden. Der 1 µg low-dose ACTH-Test ist an keine Tageszeit gebunden. Idealerweise sollte der Patient ab Mitternacht nüchtern sein und GC-haltige Medikamente müssen seit dem Vortag pausiert sein. Bei der initialen Blutentnahme wird das basale Cortisol (evtl. zusätzlich ACTH) bestimmt. 30 Minuten nach intravenöser Injektion von 1 µg Synacthen® wird das stimulierte Cortisol bestimmt. Der Cortisolwert fällt wieder rasch ab und der Test ist bei einer verspäteten Blutentnahme nicht aussagekräftig. Es ist zu beachten, dass beim klassischen Synacthen®-Test mit einem supraphysiologischen Stimulus (250 µg Synacthen®) eine partielle Insuffizienz verpasst werden kann. Es gibt keine validen Daten, die beschreiben, welches Tapering-Regime am besten ist.

## **Tabelle 2: Grundsätze für die praktische Anwendung [1, 2]**

### **Prinzipien um UAW zu minimieren:**

- möglichst kurze Behandlungsdauer
- möglichst niedrige Dosis
- topische Applikation i.d.R. wenn möglich einer systemischen Gabe vorziehen
- Behandlung der relevanten Komorbiditäten (s. Risikofaktoren)
- Monitoring (s. Monitoring)

### **Risikofaktoren:**

- Osteopenie, Osteoporose
- Hypertonie, Herzinsuffizienz, Dyslipidämie
- Infektionen
- Peptische Ulcera, NSAR-Einnahme
- Katarakt, Glaukom
- gestörte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus

### **Monitoring:**

- Körpergewicht
- Frakturrisiko, DXA-Messung
- Blutdruck, Zeichen für Herzinsuffizienz, Lipide
- ophthalmologische Kontrolle
- Blutzucker

**Indikationen GC auszuschleichen, sofern vertretbar:**

- ungenügender Nutzen trotz adäquatem Behandlungsversuch
- schwere, unkontrollierbare UAW
- maximaler therapeutischer Nutzen erreicht

**Risikoeinschätzung zur Wahrscheinlichkeit einer relevanten Suppression der HHNNR-Achse***Hohe Wahrscheinlichkeit:*

- Prednisonäquivalenzdosis von 20 mg/d über mindestens 3 Wochen
- Abendgabe über mehrere Wochen
- Cushingoider Habitus

*Mittlere Wahrscheinlichkeit:*

- 10-20 mg Prednisonäquivalent über mindestens 3 Wochen
- weniger als 10 mg Prednisonäquivalent für mehrere Wochen, nicht abends

*Geringe Wahrscheinlichkeit:*

- dosisunabhängig, kürzer als 3 Wochen
- Alternate Day Regime

**Tabelle 3: Wichtige Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten [2]**

<b>Verminderte Wirkung</b>  CYP 3A Induktion: <ul style="list-style-type: none"><li>• Antikonvulsiva (z.B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital)</li><li>• Antiinfektiva (z.B. Rifampicin, Efavirenz)</li><li>• Johanniskraut</li></ul> Verminderte Absorption bei oraler Gabe: <ul style="list-style-type: none"><li>• Antazida (z.B. Aluminium- und Magnesiumhydroxid)</li></ul>	Ggf. verminderter GC-Spiegel  Durch die Antikonvulsiva ist vor allem Methylprednisolon betroffen.  Zeitlich versetzte Einnahme empfohlen, PPI und H2-Antagonisten ohne relevante Interaktion.
<b>Verstärkte Wirkung:</b>  CYP 3A Inhibition: <ul style="list-style-type: none"><li>• Antibiotika (z.B. Clarithromycin, Isoniazid)</li><li>• Antimykotika (z.B. Itraconazol, Voriconazol, Ketoconazol)</li><li>• Antivirale Medikamente (z.B. Atazanavir, Darunavir, Indinavir, Ritonavir)</li><li>• Immunsuppressiva (z.B. Cyclosporin, Tacrolimus, Everolimus)</li></ul>	Ggf. erhöhter GC-Spiegel  Durch die genannten Antibiotika, Antimykotika und antiviralen Medikamente sind v.a. Methylprednisolon und Dexamethason betroffen, Prednison, bzw. Prednisolon nicht wesentlich.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Östrogene</li> </ul>	
Andere Mechanismen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Marcoumar</li> <li>• NSAR</li> <li>• Diuretika</li> <li>• Antidiabetika</li> <li>• Fluorchinolone</li> </ul>	Wirkungsabschwächung von Marcoumar Peptische Ulcera, GI-Blutungen Evtl. Kaliumverlust BZ-Einstellung Tendinitis, Sehnenruptur

#### 4. GC-induzierte Osteoporose: Prophylaxe und Behandlung

Osteoporose durch Langzeittherapie mit GC ist die häufigste sekundäre Osteoporoseform. GC erhöhen die Knochenresorption und vermindern die Knochenbildung. Der Knochenverlust ist in den ersten 3-6 Behandlungsmonaten am stärksten, daher ist es entscheidend prophylaktische Massnahmen bereits zu Beginn einer Therapie mit GC zu treffen. Zu Beginn einer GC-Behandlung steht die gesteigerte Knochenresorption im Vordergrund. Dieser Effekt lässt mit der Zeit nach und die verminderte Knochenbildung gewinnt an Bedeutung [17]. Insbesondere Wirbelkörperfrakturen können bereits früh nach dem Behandlungsbeginn auftreten und sind oft asymptomatisch. Die Frakturschwelle liegt bei der GC-induzierten Osteoporose oft bei höheren Knochendichtewerten als bei der primären Osteoporose. Die Ursache hierfür kann vermutlich einer zusätzlichen strukturellen Knochenschwächung zugeschrieben werden. Bereits bei Prednison-Tagesdosen von 2,5 mg wurde von einem Knochendichte (Bone Mineral Density)-Verlust berichtet. Der BMD-Verlust und das Frakturrisiko steigen mit der Tagesdosis. Dabei ist ein deutlicher Anstieg bei Dosen über 20 mg zu verzeichnen. Die kumulative Dosis spielt ebenfalls eine wichtige Rolle. Der Grad des Knochenverlustes wird auch durch die Grunderkrankung, das Alter, den gonadalen Status, bestimmte Komorbiditäten, Medikamente, Noxen (u.a. Alkoholkonsum > 30g/d, chronischer Nikotinkonsum) und genetische Faktoren bestimmt [18].

**Tabelle 4:** Folgende Massnahmen werden von der schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie für eine GC-Behandlung mit  $\geq 5$  mg Prednisolon/d über  $\geq 3$  Monate empfohlen [19]:

Für alle Patienten gilt:

- Calciumaufnahme 1000-1200 mg/d
- Vitamin D3-Substitution 800-1200 IE/d
- Reduktion der Risikofaktoren für Osteoporose
- DXA-Messung (möglichst früh, am besten innerhalb eines Monats):

<b>1.</b> <b>T-Score &gt; -1,5 SD</b>	<b>2.</b> <b>T-Score &lt; -1,5 SD</b> oder <b>T-Score &lt; -1,0 SD und 2 von 3</b> <b>Risikofaktoren</b> (Alter > 50 J, Postmenopause, Prednisolondosis $\geq 20$ mg/d)
--	---



DXA-Wiederholung nach 1-2 Jahren (keine Pflichtleistung der Krankenkasse nach 1 Jahr)  bei hohen GC-Dosen oder hohem Frakturrisiko vorzeitige Bisphosphonatgabe evaluieren  <ul style="list-style-type: none"> <li>• BMD-Verlust &lt; 3%/J: DXA-Wiederholung nach 2 Jahren</li> <li>• BMD-Verlust &gt; 3%/J: Behandlung s. Gruppe 2</li> </ul>	Behandlung          <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Wahl: Bisphosphonat (peroral oder parenteral)</li> <li>• 2. Wahl: Teriparatid (Forsteo, kassenpflichtig wenn unzureichende Wirksamkeit oder schlechte Verträglichkeit von Bisphosphonat vorliegt)</li> </ul>
DXA-Wiederholung nach 2 Jahren	DXA-Wiederholung nach 1-2 Jahren (keine Pflichtleistung der Krankenkasse nach 1 Jahr)     bei fehlender Wirksamkeit Teriparatid (T-Score $\leq$ -2,5 oder osteoporotische Fraktur)

Bisphosphonate mit Leistungspflicht der Kassen:

- Alendronat (Fosamax® und Generika) 70 mg/w
- Risedronat (Actonel®): 35 mg/w (nur bei T-Score < -2,0 SD kassenpflichtig)
- Zoledronat (Aclasta®): Kurzinfusion 5 mg alle 12 Monate (kassenpflichtig bei T-Score  $\leq$  -2,5 oder Fraktur)

Isometrisches Training ist grundsätzlich wichtig für den Knochenstoffwechsel und eine sinnvolle Prophylaxemassnahme. Als Medikamente der ersten Wahl gelten Bisphosphonate, die in erster Linie oral und unter bestimmten Bedingungen intravenös verabreicht werden. Als zweite Wahl kommt Parathormon (Teriparatid) zum Einsatz, welches relativ teuer ist und subcutan appliziert wird. Da Bisphosphonate mit zunehmender Therapiedauer neben der Osteoklasten- auch die Osteoblasten- und Osteozytenfunktion hemmen und damit die Knochenbildung reduzieren, ist nach drei bis fünf Jahren eine Behandlungspause oder ein Wechsel auf Teriparatid zu evaluieren. Bei prämenopausalen Frauen und jungen Männern muss in Anbetracht der insuffizienten Datenlage bezüglich kurz- und langfristiger UAW eine individualisierte Entscheidung getroffen werden. Wenn die Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist, muss auch eine potentielle Schädigung des Fötus durch eine Behandlung mit Bisphosphonaten und Teriparatid berücksichtigt werden. Bisphosphonate sind spätestens 6 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abzusetzen. Der Hormonstatus und das Alter spielen eine Rolle bei der Entscheidung ob Sexualhormone zum Einsatz kommen sollten. Eine Hormonersatztherapie ist bei Frauen über 60 nur zu erwägen, sofern

auch eine gynäkologische Indikation besteht. Kardiovaskuläre Risiken und das erhöhte Karzinomrisiko sind zu bedenken.

Für weitere Substanzen (Raloxifen, Denosumab, Calcitonin) können bislang aufgrund der Studienlage keine allgemeinen Empfehlungen gegeben werden. Die Kostenübernahme durch die Krankenkassen ist zudem nicht gewährleistet [19, 20].

## **5. Infektionen und Impfungen**

Systemisch eingesetzte GC wirken sich in vielfältiger Weise auf das Immunsystem aus. Hieraus entsteht ein erhöhtes Risiko für gewöhnliche virale und bakterielle Infektionen sowie für Mykosen. Nicht nur das Risiko für typische, sondern auch für opportunistische Infektionen ist erhöht. Hiervon sind vor allem Patienten betroffen, die zusätzliche Immunsuppressiva einnehmen oder deren Grunderkrankung eine Immunschwäche bedingt. Es besteht eine Dosisabhängigkeit. Eine hochdosierte Akuttherapie führt vor allem zu einer Inhibition von phagozytären Zellfunktionen. Eine niedrigdosierte Langzeittherapie kann sich auf das adaptive Immunsystem mit einer, unter Umständen, deutlichen Einschränkung der T- und B-Zell Funktionen auswirken [4]. Da GC die Zytokinfreisetzung inhibieren, kann es bei abgeschwächten Inflammationszeichen, insbesondere fehlendem Fieber, zu einem verzögerten Erkennen einer Infektion kommen [1].

Eine Gefahr für eine Reaktivierung einer latenten Tuberkulose besteht, wenn mittlere bis hohe GC-Dosen über einen längeren Zeitraum verabreicht werden. Patienten sollten aus unserer Sicht daher im Rahmen einer GC-Therapie einmal auf eine latente TB-Infektion getestet werden, sofern  $\geq 15$  mg/d für mindestens ein Monat zum Einsatz kommen. Eine Zunahme der INH-Toxizität bei Patienten über 65 Jahre ist bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen. Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren (z.B. Immunsuppressiva wie TNF-Blocker, Expositionsanamnese) sollten grundsätzlich auf eine latente TB-Infektion getestet werden [21].

Bei den meisten immunsupprimierten Patienten, welche ohne HIV-Infektion eine Pneumonie durch *Pneumocystis jirovecii* (PCP) erleiden, besteht als Risikofaktor eine systemische Behandlung mit GC. Wenn auch nicht obligatorisch, so bestehen in der Regel weitere Risikofaktoren (maligne Erkrankungen, Organtransplantationen, entzündliche Erkrankungen, tiefe Zahl der CD4<sup>+</sup> T-Helferzellen im peripheren Blut) [22]. Der Verlauf der PCP bei immunsupprimierten Patienten ist meist fulminanter und die Prognose schlechter als bei HIV-Patienten [23]. Es gibt aufgrund der schwachen Studienlage keine generellen Empfehlungen zur PCP-Prophylaxe bei steroidbehandelten Patienten. Wir empfehlen ab einer Dosis von 20 mg/d Prednisonäquivalent und einer Therapiedauer von > 1 Monat eine Prophylaxe zu erwägen, insbesondere dann wenn zusätzliche "steroidsparende" Immunsuppressiva eingesetzt werden. Trimethoprim/Sulfamethoxazol (je eine Tablette Bactrim forte ® 3x wöchentlich) ist das Prophylaktikum der Wahl und wird in der Regel gut vertragen [24].

Eine latente Infektion mit *Strongyloides stercoralis* kann insbesondere durch hohe GC-Dosen reaktiviert werden und zu einem Hyperinfektionssyndrom führen [4]. Eine Infektion mit *Strongyloides* ist daher insbesondere bei Patienten mit Eosinophilie zu Beginn einer GC-Therapie immer auszuschließen. Andere Infektionen mit Helminthen und Protozoen sind in unseren Breitengraden selten.

Bei Patienten, welche lange mit hohen GC-Dosen behandelt werden, oder welche zusätzliche Immunsuppressiva erhalten, wie z.B. im Rahmen von Organtransplantationen oder schweren Autoimmunerkrankungen, spielen weitere opportunistische Infektionen eine Rolle, die hier nicht weiter ausgeführt werden sollen.

Es ist wichtig eine Impfanamnese durchzuführen bevor eine länger dauernde immunsuppressive Therapie begonnen wird und, sofern möglich, ausstehende Impfungen zu vervollständigen. Totimpfstoffe werden von Immunsupprimierten gewöhnlich gut vertragen. Lebendimpfungen sind in der Regel kontraindiziert. In Tabelle 5 werden die aktuellen Empfehlungen des Bundesamtes für Gesundheit aufgeführt.

**Tabelle 5 [25]:**

<b>Totimpfstoffe</b>	Keine Kontraindikation, Immunität kann reduziert sein
<b>Lebendimpfstoffe</b>	<p>Keine Kontraindikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemische Behandlung &lt; 2 Wochen oder Prednisonäquivalent &lt; 20 mg/d (Erwachsene), &lt; 0,5 mg/kg/d (Kinder)</li> <li>• Physiol. Ersatztherapie</li> <li>• Lokale GC-Behandlung</li> <li>• In diesen Fällen kein Abstand zwischen Absetzen der GC und Lebendimpfung notwendig</li> </ul> <p>Kontraindikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemische Behandlung <math>\geq</math> 2 Wochen und Prednisonäquivalent <math>\geq</math> 20 mg/d (Erwachsene), <math>\geq</math> 0,5 mg/kg/d (Kinder)</li> <li>• In diesen Fällen mindestens 1 Monat Abstand zwischen Absetzen der GC und Lebendimpfung notwendig</li> </ul>

## 6. Steroid-induzierter Diabetes

Ein GC-induzierter Diabetes mellitus stellt eine häufige Nebenwirkung dar und wird oft erst spät erkannt. Besonderheiten im Bezug auf die Diagnostik und Behandlung sollen hier erläutert werden. GC erhielten diesen Namen, da sehr früh ihr Einfluss auf den Glukosestoffwechsel bekannt war. Eine entscheidende Rolle in der Pathogenese spielen, neben weiteren Mechanismen, die erhöhte Insulinresistenz und die gesteigerte hepatische Glukoneogenese. Die GC-Dosis und die Behandlungsdauer beeinflussen das Risiko. Prinzipiell gelten für die Entwicklung einer Hyperglykämie unter GC-Therapie dieselben Risikofaktoren wie beim Diabetes mellitus Typ 2. Eine positive Familienanamnese hinsichtlich Diabetes, eine Anamnese für Gestationsdiabetes sowie höheres Alter und Adipositas erhöhen das Risiko [1]. Möglicherweise führen zudem zugrundeliegende Erkrankungen wie beispielsweise die rheumatoide Arthritis zu einer Prädisposition für eine Glukoseintoleranz [26]. Die Entwicklung eines Diabetes innerhalb der Patientengruppe mit initial normaler Glukosetoleranz ist eher ungewöhnlich [1].

Entscheidend für Diagnose und Therapie sind die pharmakodynamischen Eigenschaften der eingesetzten Substanz, die Tageszeit der Gabe und die Applikationsart. Häufig wird Prednison lediglich am Morgen verabreicht. Dabei ist aufgrund der Pharmakodynamik ein typisches BZ-Tagesprofil mit normalen morgendlichen BZ-Werten sowie einem Anstieg gegen Mittag und Abend, insbesondere postprandial, zu verzeichnen, während die BZ-Werte über Nacht absinken [27]. Nüchternblutzucker- und HbA1c- Werte können bei dieser Anwendung oft trotz diabetischer Stoffwechsellage im Normbereich liegen, während nicht selten ein postprandialer Blutzuckeranstieg nachzuweisen ist. Der postprandiale Blutzucker ist für die Erkennung einer diabetischen Stoffwechsellage unter Steroidtherapie sensibler als der Nüchternblutzucker [28]. Bei postprandialem BZ > 11 mmol/l kann die Diagnose eines Diabetes mellitus gestellt werden. Neben einer BZ-Messung bei Behandlungsbeginn sollten bei länger dauernder Steroidtherapie oder vorhandenen Risikofaktoren mindestens sporadische Blutzuckerkontrollen, idealerweise postprandial bzw. im Tagesverlauf, erfolgen um einen Steroid-induzierten Diabetes nicht zu verpassen.

Bei der Therapieentscheidung sind vor allem Behandlungsdauer und Höhe der Hyperglykämie neben individuellen Faktoren zu berücksichtigen. Im Folgenden geben wir Therapieempfehlungen von Capraro und Wiesli [29] wieder, welche uns im klinischen Alltag sehr nützlich erscheinen. Demnach können Blutzuckerwerte < 12-15 mmol/l primär versuchsweise mit Lifestylemodifikation und oralen Antidiabetika behandelt werden, während bei BZ-Werten > 12-15 mmol/l meist eine Insulintherapie zum Einsatz kommt.

Es stehen die herkömmlichen oralen Antidiabetika in der Therapie des Steroid-induzierten Diabetes zur Verfügung. Allerdings besteht bei retardierten Sulfonylharnstoffen die Gefahr von nächtlichen Hypoglykämien, wenn z.B. Prednison nur am Morgen gegeben wird. Glitazone sind wegen Gewichtszunahme und osteoporotischer Knochenveränderungen ungeeignet. Metformin, Gliptine und Glinide stellen geeignete Therapieoptionen des Steroid-induzierten Diabetes dar. Eine Kombination von Gliptin und Metformin ist durch die spezifische Wirkung auf postprandiale BZ-Werte (Gliptin) sowie Hemmung der hepatischen Glukoneogenese (Metformin) eine besonders günstige Therapieoption. Der Einsatz von GLP-1 Rezeptor Agonisten für diese Indikation wird momentan untersucht.

Beim Einsatz von Insulin in der Therapie des Steroid-induzierten Diabetes ist die Pharmakodynamik besonders zu beachten. So besteht bei der morgendlichen Einmalgabe von Prednison am Vormittag ein höherer Insulinbedarf, während dieser zum Abend hin abnimmt. Bei der einmaligen täglichen Prednisontherapie sind deshalb die prandiale Insulintherapie oder die morgendliche Gabe eines Verzögerungs- oder Mischinsulins geeignete Therapieoptionen. Langwirksame Insuline wären in dieser Situation aufgrund der Gefahr von nächtlichen Hypoglykämien ungeeignet. Am Abend sollte in dieser Situation keine zu strenge BZ-Kontrolle erfolgen. Eine Dosisanpassung des Insulins darf bei Reduktion der Steroiddosis auf keinen Fall vergessen werden [29].

## 7. Fallbericht

**Anamnese:** 64-jährige Patientin, die seit 3 Jahren regelmässig Prednison aufgrund einer zum damaligen Zeitpunkt diagnostizierten Arteriitis temporalis einnimmt. Die initiale Dosis betrug 60 mg/d, inzwischen konnte die Dosis auf 20 mg/d reduziert werden. Als Begleitbehandlung erfolgen eine PPI-Einnahme bei „Magenbrennen“ und eine Osteoporoseprophylaxe mit Calcium und Vitamin D.

Die Patientin berichtet über eine Gewichtszunahme von insgesamt ca. 10 kg seit der Einnahme von Prednison. Das Gesicht ist zusehends geschwollen, es bestehen eine dünne Haut und Schlafstörungen. Bei erhöhten Blutdruck- sowie Blutzuckerwerten wurden zuletzt eine antihypertensive Therapie mit einem ACE-Hemmer etabliert und diätetische Massnahmen zur Einstellung des Blutzuckers empfohlen.

Vor 2 Wochen hat die Patientin nach einem Sturz eine Oberschenkelhalsfraktur rechts erlitten, die konservativ behandelt wurde (s. Abbildung).

### **Weg zur Diagnose/Kommentar**

Die beschriebenen Symptome sind vereinbar mit typischen GC-induzierten UAW: Gastritis, cushingoider Habitus, Hautatrophie, Schlafstörungen, arterielle Hypertonie, diabetische Stoffwechsellage und Osteoporose.

### **Befunde der Patientin**

Guter AZ, adipöser EZ (BMI 30.1 kg/m<sup>2</sup>), BD: 147/94 mmHg, Puls: 72/min, afebril, unauffällige kardiopulmonale Untersuchung, lediglich minime periphere Ödeme, ausladendes Abdomen ohne sonstige Auffälligkeiten, stammbetonte Adipositas, Vollmondgesicht, Striae distensae an den Oberarmen, keine fokale-neurologischen Ausfälle

### **Kommentar**

Im klinischen Untersuchungsbefund finden sich Hinweise auf einen cushingoiden Habitus sowie grenzwertig erhöhte Blutdruckwerte unter der etablierten antihypertensiven Therapie.

### **Aktuelle Therapie**

Prednison 20 mg/d

Pantoprazol 20 mg/d

Calcimagon D3 Forte®

Lisinopril 20 mg/d

### **Routinelabor**

Glucose nüchtern 6,0 mmol/l, Glucose 2h postprandial 11,5 mmol/l, HbA1c 6,4%

Elektrolyte, Kreatinin, GPT liegen im Normbereich, TSH normal, CRP normal, ausser leichter Leukozytose (12000/μl mit Neutrophilie) normales Hämatogramm

### **Weitere Befunde**

#### **DXA-Messung**

T-Score Lendenwirbelsäule -2,6 SD, T-Score Femurhals -2,7 SD

## Röntgenbild Oberschenkel rechts

s. Abbildung

### Kommentar

Es zeigen sich eine Erhöhung der postprandialen BZ-Werte vereinbar mit einem Diabetes mellitus sowie ein leicht erhöhter BD-Wert unter der bereits etablierten antihypertensiven Therapie. Die T-Score Werte sind vereinbar mit einer Osteoporose. Im Röntgenbild zeigt sich eine traumatische Oberschenkelhalsfraktur rechts bei osteoporotischer Knochenstruktur.

### Therapie der Patientin und Massnahmen

Weitere Reduktion der Prednisondosis anstreben, engmaschige Kontrolle von Blutdruck und ggf. Ausbau der antihypertensiven Therapie, Blutzuckertagesprofil (mit Blutzuckermessungen postprandial) sowie Beginn mit oralen Antidiabetika. Beginn mit Zoledronat 5 mg i.v. alle 12 Monate, Physiotherapie.

### Autoren

Dr. med. Alexander Ritter, Dr. med. Annika Burow, Dr. med. Florence Vallelleian, Prof. Dr. med. Dominik Schaer, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, UniversitätsSpital Zürich

### Korrespondenzadresse

Prof Dr. med. Dominik Schaer, Sprechstunde für systemische Entzündungskrankheiten, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, UniversitätsSpital Zürich  
dominik.schaer@usz.ch

## Fragen zu GC-induzierten Nebenwirkungen

### 1. Welche Aussagen zu GC treffen zu?

- a) körpereigenes Cortisol und synthetische GC haben die gleiche Molekülgrundstruktur. **R**
- b) Prednison, das in der Dauertherapie zum Einsatz kommt, hat in der Regel keine wesentliche mineralocorticoide Wirkung. **R**
- c) Der physiologische Cortisolspiegel folgt einer zirkadianen Rhythmik mit einem höchsten Spiegel am Nachmittag. **F**

### 2. Welches sind typische Nebenwirkungen einer chronischen GC-Therapie?

- a) Striae der Haut **R**
- b) Gewichtsabnahme **F**
- c) Katarakt **R**

- d) Osteoporose **R**
- e) Distal betonte Myopathie mit CK-Erhöhung **F**

### 3. Welche Symptome sind mit einem Cushing-Syndrom vereinbar?

- a) Schlaflosigkeit **R**
- b) Stammbetonte Adipositas **R**
- c) Vollmondgesicht **R**
- d) Zunahme der Muskelmasse **F**
- e) Hyperglykämie **R**

### 4. Welche Aussagen zur GC-induzierten Osteoporose treffen zu?

- a) Die osteoporotischen Frakturen sind immer symptomatisch. **F**
- b) Gemäss Empfehlung der schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie, sollte bei Patienten, die mit mindestens 5 mg Prednisolon/d über 3 Monate lang behandelt werden, initial eine Osteodensitometrie durchgeführt werden. **R**
- c) Zu den eingesetzten Bisphosphonaten mit Leistungspflicht der Kassen in der Therapie der GC-induzierten Osteoporose gehören Alendronat, Risedronat und Zoledronat. **R**
- d) Gemäss Empfehlungen der schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie sollte bei einer regelmässigen Einnahme ab 5 mg Prednison über 3 Monate eine Calciumaufnahme von 1000-1200 mg/d sowie Vitamin D3 Substitution mit 800-1200 IE/d erfolgen. **R**
- e) Bei einem T-Score > -1.5 SD ohne Risikofaktoren stellt die Therapie mit Bisphosphonaten gemäss den Empfehlungen die Therapie der Wahl dar. **F**

### 5. Welche Aussagen zu Infektionen unter GC-Einnahme treffen zu?

- a) Reaktivierungen von Tuberkulose sind bei Langzeittherapie seltener als in der Normalbevölkerung. **F**
- b) Die Prognose einer Pneumocystis jirovecii Pneumonie bei Patienten unter GC-Therapie ist schlechter als bei HIV-Patienten. **R**
- c) Die CD4<sup>+</sup>-Zellzahl spielt bei der Therapieentscheidung einer Bactrimprophylaxe keine Rolle. **F**
- d) Unter einer GC-Therapie können die typischen Infektzeichen maskiert sein. **R**

### 6. Welche Aussagen treffen für den Steroid-induzierten Diabetes zu?

- a) Der Nüchternblutzucker stellt einen guten Indikator für die diabetische Stoffwechsellaage dar. **F**
- b) Erhöhte Blutzuckerwerte > 12-15 mmol/l lassen sich in der Regel einfach mit oralen Antidiabetika einstellen. **F**
- c) Postprandiale Blutzuckerwerte stellen einen verlässlicheren Indikator für die diabetische Stoffwechsellaage dar als der HbA1c-Wert und der Nüchternblutzucker. **R**
- d) Bei einem postprandialen BZ-Wert von 9 mmol ist immer eine Insulintherapie indiziert. **F**
- e) Unter Reduktion der Steroiddosis ist keine Dosisanpassung der Insulintherapie notwendig. **F**

## **Antworten zu den Fragen zu Steroid-induzierten UAWs aus Praxis Nr....**

### **Frage 1**

#### ***Antworten a und b sind richtig***

Ad c) Der physiologische Cortisolspiegel folgt einer zirkadianen Rhythmik mit einem höchsten Spiegel am Morgen.

### **Frage 2**

#### ***Antworten a, c und d sind richtig***

Ad b) Gewichtszunahme stellt eine typische Nebenwirkung der GC-Therapie dar.

Ad e) Bei der Steroid-induzierten Myopathie handelt es sich typischerweise um eine proximal betonte Myopathie ohne CK-Erhöhung.

### **Frage 3**

#### ***Antworten a, b, c und e sind richtig***

Ad d) Beim Cushing-Syndrom findet sich typischerweise eine Abnahme der Muskelmasse.

### **Frage 4**

#### ***Antworten b, c und d sind richtig***

Ad a) Die Frakturen sind teilweise auch asymptomatisch, insbesondere Wirbelkörperfrakturen.

Ad e) Mit Hilfe der DXA-Messung kann die Knochendichte ermittelt werden. Bei einem T-Score  $< -1.5$  SD oder  $< -1,0$  SD mit mindestens 2 Risikofaktoren stellt die Therapie mit Bisphosphonaten, nach den Empfehlungen der schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie, die Therapie der Wahl dar. Bei einem T-Score  $> -1.5$  SD sollte eine Wiederholung der DXA Messung nach 1-2 Jahren erfolgen.

### **Frage 5**

#### ***Antworten b und d sind richtig***

Ad a) Reaktivierungen von Tuberkulose sind bei Langzeittherapie mit GC häufiger als in der Normalbevölkerung.

Ad c) Die CD4<sup>+</sup>-Zellzahl spielt bei der Therapieentscheidung einer Bactrimprophylaxe durchaus eine Rolle.



## Frage 6

### **Antwort c ist richtig**

Ad a) Der Nüchternblutzucker stellt bei GC-Einnahme keinen optimalen Indikator für die diabetische Stoffwechsellaage dar. Hierfür ist die postprandiale Blutzuckermessung deutlich besser geeignet.

Ad b) Bei erhöhten Blutzuckerwerten > 12-15 mmol/l ist meistens eine Insulintherapie unumgänglich um eine adäquate Diabeteskontrolle zu erzielen.

Ad d) Im klinischen Alltag können Blutzuckerwerte < 12-15 mmol/l in der Regel primär versuchsweise mit Lifestylemodifikationen und oralen Antidiabetika behandelt werden.

Ad e) Unter Reduktion der Steroiddosis ist eine unverzügliche Dosisanpassung der Insulintherapie notwendig, da sonst Hypoglykämien drohen.

## Bibliographie

1. Saag KG, Furst DE. Major side effects of systemic glucocorticoids. In: UpToDate, Post TW (Red.), UpToDate, Waltham, MA. (Zugriff am 18.11.2013.)
2. Furst DE, Saag KG. Glucocorticoid withdrawal. In: UpToDate, Post TW (Red.), UpToDate, Waltham, MA. (Zugriff am 02.11.2013.)
3. Petrides PE. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(Zona fasciculata-)Achse. In: Löffler G, Petrides PE (Hrsg.). Biochemie & Pathobiochemie. 7. Aufl. Berlin Heidelberg New York; Springer-Verlag: 2003. 880-888.
4. Chatham WW. Glucocorticoid effects on the immune system. In: UpToDate, Post TW (Red.), UpToDate, Waltham, MA. (Zugriff am 26.11.2013.)
5. Da Silva JAP, Jacobs JWG, Kirwan JR, et al.: Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. Ann Rheum Dis 2006; 65: 285-293.
6. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al.: Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1119-1124.
7. Wei L, MacDonald TM, Walker BR: Taking Glucocorticoids by Prescription Is Associated with Subsequent Cardiovascular Disease. Ann Intern Med 2004; 141: 764-770.
8. Christiansen CF, Christensen S, Mehnert F, Cummings SR, Chapurlat RD, Sorensen HT: Glucocorticoid use and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based, case-control study. Arch Intern Med 2009; 169: 1677-1683.
9. Messer J, Reitman D, Sacks HS, Smith H, Chalmers TC: Association of Adrenocorticosteroid Therapy and Peptic-ulcer Disease. N Engl J Med 1983; 309: 21-24.
10. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR: Corticosteroid Use and Peptic Ulcer Disease: Role of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. Ann Intern Med 1991; 114: 735-740.
11. Brown ES, Chandler PA: Mood and Cognitive Changes During Systemic Corticosteroid Therapy. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2001; 3: 17-21.

12. Bolanos SH, Khan DA, Hanczyc M, Bauer MS, Dhanani N, Brown ES: Assessment of mood states in patients receiving long-term corticosteroid therapy and in controls with patient-rated and clinician-rated scales. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 500-505.
13. Skalka HW, Prchal JT: Effect of corticosteroids on cataract formation. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 1773-1777.
14. Tripathi RC, Parapuram SK, Tripathi BJ, Zhong Y, Chalam KV: Corticosteroids and glaucoma risk. *Drugs Aging* 1999; 15: 439-450.
15. Johannesdottir SA, Horvath-Puho E, Dekkers OM, et al.: Use of Glucocorticoids and Risk of Venous Thromboembolism. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 743-752.
16. Sacre K, Dehoux M, Chauveheid MP, et al.: Pituitary-adrenal function after prolonged glucocorticoid therapy for systemic inflammatory disorders: an observational study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 3199-3205.
17. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP: Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1319-1328.
18. Rheumaliga Schweiz (Hg.) 2008: Updates in Rheumatologie - Schwerpunktthema Osteoporose. Fortbildung Rheuma 2008. <web.osteorheuma.ch/portals/0/Rheuma\_CH\_Osteoporose.pdf>. 23.05.2014.
19. Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie (Hg.) 2013 : STEROID-OSTEOPOROSE Vorbeugung und Behandlung. <http://www.rheum-net.ch/download/Content\_attachments/FileBaseDoc/Steroid-Osteoporose-12-2013-D.pdf>. 23.05.2014.
20. Rosen HN, Saag KG. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. In: UpToDate, Post TW (Red.), UpToDate, Waltham, MA. (Zugriff am 26.11.2013.)
21. Pai M, Menzies D. Diagnosis of latent tuberculosis infection (tuberculosis screening) in HIV-negative adults. In: UpToDate, Post TW (Red.), UpToDate, Waltham, MA. (Zugriff am 28.01.2014.)
22. Yale SH, Limper AH: Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 5-13.
23. Sowden E, Carmichael AJ: Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and pneumocystis pneumonia: A strategy for prevention. *BMC Infectious Diseases* 2004; 4: 42.
24. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L: Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients (Review). *The Cochrane Collaboration* 2007 ; 82: 1052-1059.
25. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF): Impfprinzipien und Empfehlungen für Personen mit autoimmun-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen. *Bulletin* 8/14: 159-161.
26. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, et al.: Glucose tolerance, insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 1887-1894.
27. Yuen KC, McDaniel PA, Riddle MC: Twenty-four-hour profiles of plasma glucose, insulin, C-peptide and free fatty acid in subjects with varying degrees of glucose tolerance following short-term, medium-dose prednisone (20mg/day) treatment: evidence for differing effects on insulin secretion and action. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 224-232.

28. Burt MG, Willenberg VM, Petersons CJ, Smith MD, Ahern MJ, Stranks SN: Screening for diabetes in patients with inflammatory rheumatological disease administered long-term prednisolone: a cross-sectional study. *Rheumatology* 2012; 51: 1112-1119.
29. Capraro J, Wiesli P: Steroid-induzierter Diabetes. *Schweiz Med Forum* 2012; 12: 562-565.